

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

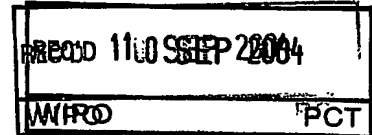
23.07.2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日      2 0 0 3 年   8 月   5 日  
Date of Application:

出 願 番 号      特 願 2 0 0 3 - 2 8 7 1 6 5  
Application Number:  
[ST. 10/C]:      [ J P 2 0 0 3 - 2 8 7 1 6 5 ]



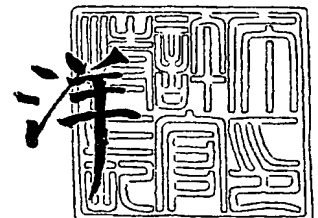
出 願 人      鐘淵化学工業株式会社  
Applicant(s):

PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 4 年   8 月 2 7 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小 川



【書類名】 特許願  
【整理番号】 OSK-5149  
【提出日】 平成15年 8月 5日  
【あて先】 特許庁長官殿  
【国際特許分類】 A61M 29/02  
【発明者】  
    【住所又は居所】 大阪府摂津市鳥飼西5丁目1番1号 鐘淵化学工業株式会社 大  
    阪工場内  
    【氏名】 西出 拓司  
【発明者】  
    【住所又は居所】 大阪府摂津市鳥飼西5丁目1番1号 鐘淵化学工業株式会社 大  
    阪工場内  
    【氏名】 中野 良二  
【発明者】  
    【住所又は居所】 大阪府摂津市鳥飼西5丁目1番1号 鐘淵化学工業株式会社 大  
    阪工場内  
    【氏名】 吉田 進也  
【発明者】  
    【住所又は居所】 大阪府摂津市鳥飼西5丁目1番1号 鐘淵化学工業株式会社 大  
    阪工場内  
    【氏名】 深谷 浩平  
【発明者】  
    【住所又は居所】 兵庫県高砂市高砂町宮前町1番8号 鐘淵化学工業株式会社 高  
    砂工業所内  
    【氏名】 河津 昌司  
【特許出願人】  
    【識別番号】 000000941  
    【氏名又は名称】 鐘淵化学工業株式会社  
    【代表者】 武田 正利  
【手数料の表示】  
    【予納台帳番号】 005027  
    【納付金額】 21,000円  
【提出物件の目録】  
    【物件名】 特許請求の範囲 1  
    【物件名】 明細書 1  
    【物件名】 図面 1  
    【物件名】 要約書 1

**【書類名】 特許請求の範囲****【請求項 1】**

略管状体に形成され、かつ略管状体の半径方向外方に伸長可能であり、かつ生体内で非分解性の材料を含むステントであり、前記ステント表面の少なくとも一部に乳酸-グリコール酸共重合体を有することを特徴とする生体留置用ステント。

**【請求項 2】**

前記ステントの外表面または内表面のいずれかに乳酸-グリコール酸共重合体を有することを特徴とする請求項 1 記載の生体留置用ステント。

**【請求項 3】**

前記ステントの外表面、内表面および側表面の略全面に乳酸-グリコール酸共重合体を有することを特徴とする請求項 1 記載の生体留置用ステント。

**【請求項 4】**

前記乳酸-グリコール酸共重合体の重量平均分子量が 5,000 以上、130,000 以下であることを特徴とする請求項 1 から 3 のいずれか 1 項に記載の生体留置用ステント。

**【請求項 5】**

前記乳酸-グリコール酸共重合体を構成する乳酸とグリコール酸のモル比が、乳酸が 50 モル%以上、85 モル%以下であり、グリコール酸が 15 モル%以上、50 モル%以下であることを特徴とする請求項 1 から 4 のいずれか 1 項に記載の生体留置用ステント。

**【請求項 6】**

前記ステントが有する乳酸-グリコール酸共重合体の重量が、前記ステントの軸方向単位長さ当たり、 $3\mu\text{g}/\text{mm}$  以上、 $80\mu\text{g}/\text{mm}$  以下であることを特徴とする請求項 1 から 5 のいずれか 1 項に記載の生体留置用ステント。

**【請求項 7】**

前記ステントが有する乳酸-グリコール酸共重合体の重量が、前記ステントの軸方向単位長さ当たり、 $7\mu\text{g}/\text{mm}$  以上、 $65\mu\text{g}/\text{mm}$  以下であることを特徴とする請求項 6 記載の生体留置用ステント。

【書類名】明細書

【発明の名称】生体留置用ステント

【技術分野】

【0001】

本発明は血管増殖過剰病の予防または治療に用いる医療用の生体留置用ステントに関する。

【背景技術】

【0002】

現在、我々が直面する重大な健康上の問題のひとつに動脈硬化による血管狭窄が存在する。その治療方法として、血管内で小型バルーンを拡張させ治療する血管形成術（PTA、PTCA）が低侵襲治療法として広く行なわれている。しかし、この治療法の場合、高い確率で繰り返し狭窄（再狭窄）が生じる。この再狭窄率を低減する手法として、アテレクトミー、レーザー治療、放射線治療などが試みられており、他の方法としてはステントを留置する手技が近年普及している。

【0003】

ステントは、血管あるいは他の生体内管腔が狭窄もしくは閉塞することによって生じる様々な疾患を治療するために、その狭窄もしくは閉塞部位を拡張し、その管腔サイズを維持するためにそこに留置する医療用具として主に用いられるものであって、金属や高分子からなるものが一般的である。ステントは一般的には、血管内にカテーテルによって挿入され、血管内腔の機械的支持を行なうために動脈壁の不健全な部分と接触するように拡張される。ステント留置術により再狭窄の発生頻度を有意に低減することが示されているが、まだなお高い確率で再狭窄を引き起こしているのが現状である。例えば、心臓冠動脈を挙げると、ステント留置術を実施しても、約20から30%の頻度での再狭窄発生が報告されている。この再狭窄には生物学的な血管損傷、ステント留置による血管損傷から誘発される場合がある。血管損傷から誘発される典型的な血管狭窄・再狭窄は内膜平滑筋細胞の増殖に起因していると考えられている。血管損傷に続いて平滑筋細胞の増殖が開始され、次に平滑筋細胞が内膜へ移行する。次いで内膜における平滑筋細胞が、基質沈着を伴って増殖し、内膜肥厚を生じる。またT細胞、マクロファージ等も内膜へ移行すると考えられている。

【0004】

このようなステント留置後の再狭窄発生を低減すべく、種々の工夫が検討されている。

【0005】

従来のステントはステンレススチールやタンタリウムといった金属が用いられてきたが、例えば特許文献1に示されるような、形状記憶性質のある高分子製のステントといったものも検討されている。形状記憶性質のある高分子製のステントであれば、確かに狭窄部でこの高分子製ステントを拡張することが可能であるが、拡張サイズの調整が難しく、またすべて樹脂でできているため狭窄血管を保持する強度が不足し、血管を長期にわたり保持することが難しいといった問題や、曲げに対して脆いといった問題、さらには長期にわたる高分子の分解・溶出といった問題が存在した。

【0006】

さらに特許文献2では生分解性高分子からステントを作製することが提案されている。また特許文献3でも同じく生分解性高分子からステントを作製することが提案されており、特に、ポリ乳酸（PLA）、ポリグリコール酸（PGA）、乳酸-グリコール酸共重合体からなるステントが開示されている。このような生分解性高分子からステントを作製することで、ステントを体内に埋入後一定期間でステントが分解され完全に消失するため、長期にわたる高分子からの分解・溶出といった問題は解決された。しかし、ステント強度が不足する問題、曲げに対して脆いといった問題は解決されないまま残った。さらに生分解性高分子は、製造・加工時にも分解が進むため、すべてが生分解性高分子から作製されるステントでは、実際に使用される時のステントの強度にバラツキが大きく、またステント強度の観点から、製造から使用までの有効期限を短くせざらう得なかった。また、ポリ

乳酸 (PLA)、ポリグリコール酸 (PGA)、乳酸-グリコール酸共重合体等は、優れた生体適合性を有する反面、その分解時に周辺組織に炎症を惹起することも知られるため、ステントの材料として使用する場合には使用量をできるだけ少なく抑えることが重要となる。すべてが生分解性高分子から作製されるステントではステント強度を維持するために生分解性高分子の使用量を抑えることが困難である点などが上述した従来技術の問題点であった。

【特許文献 1】特開平 3-021262 号公報

【特許文献 2】特開平 5-103830 号公報

【特許文献 3】特開平 9-308693 号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

これらの状況を鑑み本発明が解決しようとするところは、従来の生体留置用ステントの問題点を解決し、生体留置用ステントにおいて生じる繰り返し狭窄 (再狭窄) 率を低減することが可能な生体留置用ステントを提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0008】

上記の課題の解決のために本発明者らが鋭意検討した結果、略管状体に形成され、かつ略管状体の半径方向外方に伸長可能であり、かつ生体内で非分解性の材料を含むステントであり、前記ステント表面の少なくとも一部に乳酸-グリコール酸共重合体を有することを特徴とする生体留置用ステントを発明するに至った。ここで、前記ステントの外表面または内表面のいずれかに乳酸-グリコール酸共重合体を有することが好ましく、更に前記ステントの外表面、内表面および側表面の略全面に乳酸-グリコール酸共重合体を有することがより好ましい。

【0009】

また、前記乳酸-グリコール酸共重合体の重量平均分子量が 5,000 以上、130,000 以下であることが好ましく、前記乳酸-グリコール酸共重合体を構成する乳酸とグリコール酸のモル比が、乳酸が 50 モル%以上、85 モル%以下であり、グリコール酸が 15 モル%以上、50 モル%以下であることが好ましい。

【0010】

さらに、前記ステントが有する乳酸-グリコール酸共重合体の重量が、前記ステントの軸方向単位長さ当たり、 $3 \mu\text{g}/\text{mm}$  以上、 $80 \mu\text{g}/\text{mm}$  以下であることが好ましく、 $7 \mu\text{g}/\text{mm}$  以上、 $65 \mu\text{g}/\text{mm}$  以下であることをさらに好ましい。

【発明の効果】

【0011】

本発明にかかる生体留置用ステントは、生体内で非分解性の材料を含むステントであり、更に前記ステント表面の少なくとも一部に乳酸-グリコール酸共重合体を備えているため、従来の生体留置用ステントにおいて生じる狭窄、再狭窄の発生率を低減させることが可能である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0012】

以下に、本発明に係るステントの実施形態について説明するが、本発明はこれらに制限されるものではない。

【0013】

本発明は、略管状体に形成され、かつ略管状体の半径方向外方に伸長可能であり、かつ生体内で非分解性の材料を含むステントであり、前記ステント表面の少なくとも一部に乳酸-グリコール酸共重合体を有することを特徴とする生体留置用ステントとの形態をとるが、例えば、ステント表面の少なくとも一部に乳酸-グリコール酸共重合体をコーティングして形成することができる。さらに、ステントの外表面、内表面、側表面の略全面に乳酸-グリコール酸共重合体をコーティングすることが望ましい。このようにステントの全

ての表面を乳酸-グリコール酸共重合体でコーティングすることにより、ステント全体に血小板が付着し難く、周辺組織に対する刺激を低減させることが可能となる。また、ステントの一部の表面のみにコーティングした場合には、コーティングした部分においてのみ選択的に同様の作用が生じることが期待できる。特にステントの外表面にコーティングした場合には、血管内壁に直接接触して血管内壁に対し直接作用させることが可能となると考えられる。また、特にステントの内表面にコーティングした場合には、血管内を流れる血液を介して比較的広い範囲に作用させることが可能となると考えられる。

#### 【0014】

本発明における生体内で非分解性の材料（尚、本願で用いる生体内で非分解性の材料とは、厳密に生体内で分解しないことを要求するものではなく、比較的長期間にわたり形状を維持することが可能であれば足りるものとする。以下、本発明における生体内で非分解性の材料が形成する部分を表す言葉として、基材という表現を用いることがある。）としては、ステンレススチール、Ni-Ti合金、Cu-Al-Mn合金、タンタリウム、Co-Cr合金、イリジウム、イリジウムオキシド、ニオブ等の金属材料が好適に使用される。ステントの基材の作製は、当業者が通常作製する方法と同様に、筒状の金属材料チューブをレーザーカットによりステントデザインにカットし、電解研磨を施すことで作製することが可能である。しかし、作製方法はこの方法に限定されず、エッチングによる加工方法や、平板金属をレーザーカットしてから丸めて溶接する方法、金属ワイヤーを編みこむ加工方法等の手法も可能である。また、本発明における生体内で非分解性の材料は金属材料に限定されず、ポリオレフィン、ポリオレフィンエラストマー、ポリアミド、ポリアミドエラストマー、ポリウレタン、ポリウレタンエラストマー、ポリエステル、ポリエステルエラストマー、ポリイミド、ポリアミドイミド、ポリエーテルエーテルケトン等の高分子材料、セラミック、ハイドロキシアパタイト等の無機材料も使用され得る。これらの高分子材料や無機材料を用いたステントの基材の作製方法は、本発明の効果を制限するものではなく、それぞれの材料に適した加工方法を任意に選択することができる。尚、本願発明のステントは非分解性の材料を含んでいる為、ステント強度が不足することを防止でき、更に実際に使用される時のステントの強度のバラツキを低減することができるが、更に非分解性の材料をステントの骨格を構成する様に配置しておくことがより好ましい。

#### 【0015】

前記乳酸-グリコール酸共重合体の重量平均分子量は5,000以上、130,000以下であることが好ましい。また、前記乳酸-グリコール酸共重合体を構成する乳酸とグリコール酸のモル比は、乳酸が50モル%以上、85モル%以下であり、グリコール酸が15モル%以上、50モル%以下であることが好ましい。また、上記範囲の中で重量平均分子量や乳酸とグリコール酸のモル比をコントロールすることで乳酸-グリコール酸共重合体の生分解速度を制御することが可能となり、ステントが有する免疫抑制剤を目的とする治療部位へ効率よく移行させることができる。このことにより、極めて低い再狭窄率が実現される。

#### 【0016】

重量平均分子量が5,000以上、130,000以下でかつ乳酸とグリコール酸のモル比が、乳酸が50モル%以上、85モル%以下であり、グリコール酸が15モル%以上、50モル%以下の範囲にある乳酸-グリコール酸共重合体を有することで、組織刺激性、分解速度等のバランスから、ステント内および周辺の再狭窄を低く抑えることが出来、これは乳酸-グリコール酸共重合体を有さないステントと比較して顕著である。また、上記範囲の中で重量平均分子量や乳酸とグリコール酸のモル比をコントロールすることで乳酸-グリコール酸共重合体の生分解速度を制御することが可能となり、ステントが有する免疫抑制剤を目的とする治療部位へ効率よく移行させることができる。このことにより、極めて低い再狭窄率が実現される。

#### 【0017】

ステントが有する乳酸-グリコール酸共重合体の重量は、ステントの軸方向単位長さ当たり、 $3\mu\text{g}/\text{mm}$ 以上、 $80\mu\text{g}/\text{mm}$ 以下であることが好ましく、さらに好ましくは

ステントの軸方向単位長さ当たり、 $7\mu\text{g}/\text{mm}$ 以上、 $65\mu\text{g}/\text{mm}$ 以下である。ステントが有する乳酸-グリコール酸共重合体の重量は、少なすぎるとその効果が薄く、乳酸-グリコール酸共重合体を有さない場合とほぼ変わらない再狭窄率となる。逆に多すぎると、ステント全体を乳酸-グリコール酸共重合体のみで形成した時と同様に、乳酸-グリコール酸共重合体の分解に伴う炎症反応が過剰となるため、再狭窄率を相対的に増大させる結果となる。上述のとおり、ステントが有する乳酸-グリコール酸共重合体の重量をステントの軸方向単位長さ当たり、 $3\mu\text{g}/\text{mm}$ 以上、 $80\mu\text{g}/\text{mm}$ 以下とすることで、再狭窄率は乳酸-グリコール酸共重合体を有さない場合と比して低下し、ステントが有する乳酸-グリコール酸共重合体の重量をステントの軸方向単位長さ当たり、 $7\mu\text{g}/\text{mm}$ 以上、 $65\mu\text{g}/\text{mm}$ 以下とすることで、その効果はさらに顕著となる。

#### 【0018】

ステントの基材に乳酸-グリコール酸共重合体を付与する方法は、乳酸-グリコール酸共重合体を溶媒に溶かし、溶液状態で基材に付着させた後、溶媒を除去する方法や、別途形成した乳酸-グリコール酸共重合体のフィルムを基材に貼り付ける等の各種方法が使用可能である。

#### 【0019】

乳酸-グリコール酸共重合体を溶液状態で基材に付着させる方法は、基材を溶液にディッピングする方法、溶液をスプレーにより基材に噴霧する等の各種の方法が使用可能である。溶液を調整する際に使用する溶媒は乳酸-グリコール酸共重合体の溶解性を有するものであれば、任意の溶媒が選択可能である。揮発性等を調整するために2つ以上の溶媒を用いた混合溶媒としても良い。また、乳酸-グリコール酸共重合体の濃度も特に制限を受けず、付与後の表面性等を勘案して任意の濃度とすることができる。さらに、付与後の表面性を制御するために、溶液状態で基材に乳酸-グリコール酸共重合体を付着させる途中および/または付着させた後に余剰な溶液を除去しても良い。除去する手段としては、振動、回転、減圧等が挙げられ、これらを複数組み合わせても良い。

#### 【実施例】

#### 【0020】

##### (実施例1)

ステントの基材は、当業者が通常作製する方法と同様に、ステンレス鋼 (SUS316L) の内径1.50mm、外径1.80mmの筒状チューブをレーザーカットによりステントデザインにカットし、電解研磨を施すことで作製した。使用したステントの展開図を図1に、模式図を図2に示した。ステント長さを13mm、厚みを120 $\mu\text{m}$ 、拡張後の公称径を3.5mmとした。ステントはバルーンエクспанダブルタイプと言われるもので、カテーテルの先端部付近にバルーンを備えたバルーンカテーテルを使ってステントを拡張・留置するタイプのものである。バルーンエクспанダブルタイプのステントは、バルーンカテーテルのバルーン部分に収縮された状態でセットされ、目的個所までデリバリーされた後、バルーンを拡張することで拡張・留置される。

#### 【0021】

乳酸-グリコール酸共重合体 (SIGMA社、乳酸/グリコール酸=85/15、重量平均分子量90,000~126,000) をクロロホルム (和光純薬株式会社) に溶解させ、0.5wt%溶液を作製した。直径100 $\mu\text{m}$ のステンレス製ワイヤをステントの一端に固定し、他端を攪拌機に接続することで、ステントを長さ方向に鉛直に保持した。攪拌機を100rpmで回転させながら、ノズル径0.3mmのスプレーガンを用いて作製した溶液をステントに吹き付けることで溶液をステントに付着させた。スプレーガンのノズルからステントまでの距離は75mm、吹き付け時のエア圧力は0.15MPaとした。吹き付け後に室温で1時間真空乾燥した。スプレー時間を調整し、基材の軸方向単位長さあたりの乳酸-グリコール酸共重合体の重量が3 $\mu\text{g}/\text{mm}$  (ステント1個当たり39 $\mu\text{g}$ ) のステントを作製した。

##### (実施例2)

スプレー時間の調整により、基材の軸方向単位長さあたりの乳酸-グリコール酸共重合

体の重量を  $7 \mu\text{g}/\text{mm}$  (ステント 1 個当たり  $91 \mu\text{g}$ ) とした以外は実施例 1 と同様に作製した。

(実施例 3)

スプレー時間の調整により、基材の軸方向単位長さあたりの乳酸-グリコール酸共重合体の重量を  $65 \mu\text{g}/\text{mm}$  (ステント 1 個当たり  $845 \mu\text{g}$ ) とした以外は実施例 1 と同様に作製した。

(実施例 4)

スプレー時間の調整により、基材の軸方向単位長さあたりの乳酸-グリコール酸共重合体の重量を  $80 \mu\text{g}/\text{mm}$  (ステント 1 個当たり  $1,040 \mu\text{g}$ ) とした以外は実施例 1 と同様に作製した。

(実施例 5)

乳酸-グリコール酸共重合体 (和光純薬株式会社、乳酸/グリコール酸 = 50/50、重量平均分子量 5,000) を使用し、スプレー時間の調整により、基材の軸方向単位長さあたりの乳酸-グリコール酸共重合体の重量を  $7 \mu\text{g}/\text{mm}$  (ステント 1 個当たり  $91 \mu\text{g}$ ) とした以外は実施例 1 と同様に作製した。

(実施例 6)

乳酸-グリコール酸共重合体 (Polysciences 社、乳酸/グリコール酸 = 50/50、重量平均分子量 12,000~16,500) を使用した以外は実施例 5 と同様に作製した。

(実施例 7)

乳酸-グリコール酸共重合体 (Polysciences 社、乳酸/グリコール酸 = 50/50、重量平均分子量 16,500~22,000) を使用した以外は実施例 5 と同様に作製した。

(実施例 8)

乳酸-グリコール酸共重合体 (SIGMA 社、乳酸/グリコール酸 = 50/50、重量平均分子量 40,000~75,000) を使用した以外は実施例 5 と同様に作製した。

(実施例 9)

乳酸-グリコール酸共重合体 (SIGMA 社、乳酸/グリコール酸 = 75/25、重量平均分子量 90,000~126,000) を使用した以外は実施例 5 と同様に作製した。

(実施例 10)

乳酸-グリコール酸共重合体 (SIGMA 社、乳酸/グリコール酸 = 65/35、重量平均分子量 40,000~75,000) を使用した以外は実施例 5 と同様に作製した。

(比較例 1)

乳酸-グリコール酸共重合体をコーティングしていない基材を比較例 1 とした。

(比較例 2)

スプレー時間の調整により、基材の軸方向単位長さあたりの乳酸-グリコール酸共重合体の重量を  $1 \mu\text{g}/\text{mm}$  (ステント 1 個当たり  $13 \mu\text{g}$ ) とした以外は実施例 1 と同様に作製した。

(比較例 3)

スプレー時間の調整により、基材の軸方向単位長さあたりの乳酸-グリコール酸共重合体の重量を  $100 \mu\text{g}/\text{mm}$  (ステント 1 個当たり  $1,300 \mu\text{g}$ ) とした以外は実施例 1 と同様に作製した。

(比較例 4)

乳酸-グリコール酸共重合体の代わりにポリ乳酸 (Polysciences 社、重量平均分子量 1,600~2,400) を使用した以外は実施例 5 と同様に作製した。

(比較例 5)

乳酸-グリコール酸共重合体の代わりにポリ乳酸 (Polysciences 社、重量平均分子量 325,000~460,000) を使用した以外は実施例 5 と同様に作製した。



## (ミニプタへの留置実験)

上述の各ステントを用いて、ミニプタ（クラウン、雌、月齢8から12ヶ月）へのステント留置実験を実施し、評価を行った。麻酔下でミニプタの右大腿動脈にシース（6Fr）を挿入し、シースから挿入したガイディングカテーテル（6Fr）の先端を左冠状動脈入口部にエンゲージさせた。ガイディングカテーテル経由で左冠状動脈前下行枝および左冠状動脈回旋枝へとステントをデリバリーした後、拡張・留置した。ガイディングカテーテルおよびシースを抜去した後、右大腿動脈を結紮し止血した。ステントを留置する部分は血管径が約2.80mmの部位とし、ステント拡張径を3.50mmとすることで留置部分におけるステント径／血管径の比を約1.25とした。血管径2.80mmの部位が選定できない場合には、ステントを拡張・留置する際のバルーンの拡張圧力を変化させ、ステント径／血管径の比を約1.25とするように調整した。本実験においては、ステントの内径をステント拡張径と定義した。血管径および血管走行上の問題により、左冠状動脈前下行枝あるいは左冠状動脈回旋枝にステントの拡張・留置が困難と判断された場合にはその部分へのステント留置を取りやめ、追加的に右冠状動脈に留置した。ミニプタ1頭あたりに留置するステントの数には制限を設けなかった。

## 【0022】

留置実験を実施する前日より剖検日まで、アスピリン330mg/day、チクロピジン250mg/dayを混餌投与した。留置1ヶ月後にミニプタを安楽死させ心臓を摘出した。ステントを留置した冠状動脈を心臓より摘出し、10%中性緩衝ホルマリン溶液中で浸漬固定した。樹脂包埋後、各ステントの中央部の切片を作製し、H. E. 染色（ヘマトキシリン・エオジン染色）、およびE. V. G. 染色（エラスチカ・ワン・ギーソン染色）を行い、拡大観察を実施した。評価項目として、各ステント断面の血管内腔面積（LA: Lumen Area）、血管内弾性板内側面積（IELA: Area within the Internal Elastic Lamina）を測定した。血管内腔面積（LA）および血管内弾性板内側面積（IELA）を用いて血管閉塞率を次式に従い算出した。実施例1から10および比較例1から5のそれぞれについて、各3個のステントの留置を行った。評価結果を表1に示す。

## 【0023】

$$\text{血管閉塞率 (\%)} = (1 - (\text{LA} / \text{IELA})) \times 100$$

(評価結果)

## 【0024】

【表1】

	ステント軸方向単位長さあたりの重量 ( $\mu\text{g}/\text{mm}$ )	乳酸/グリコール酸モル比	重量平均分子量	1ヶ月後の血管閉塞率 (%)
実施例1	3	85/15	90,000~126,000	48.1
実施例2	7	85/15	90,000~126,000	42.2
実施例3	65	85/15	90,000~126,000	40.7
実施例4	80	85/15	90,000~126,000	45.6
実施例5	7	50/50	5,000	49.8
実施例6	7	50/50	12,000~16,500	44.4
実施例7	7	50/50	16,500~22,000	41.7
実施例8	7	50/50	40,000~75,000	44.6
実施例9	7	75/25	90,000~126,000	38.9
実施例10	7	65/35	40,000~75,000	49.3
比較例1	—	—	—	66.8
比較例2	1	85/15	90,000~126,000	63.1
比較例3	100	85/15	90,000~126,000	58.4
比較例4	7	100/0 (ポリ乳酸)	1,600~2,400	57.2
比較例5	7	100/0 (ポリ乳酸)	325,000~460,000	59.0

乳酸-グリコール酸共重合体を含まない基材である比較例1に対して、乳酸-グリコール酸共重合体を含む実施例1から4および比較例2から3はいずれも血管閉塞率が小さく、良好な成績だった。特に実施例1から4では血管閉塞率が50%以下と良好な成績であることから、乳酸-グリコール酸共重合体の重量が基材の軸方向単位長さ当たり、 $3\mu\text{g}$

／mm以上、 $80\mu\text{g}/\text{mm}$ 以下であることが望ましい。さらに実施例3から4の範囲では血管閉塞率が一段と良好な成績であり、乳酸－グリコール酸共重合体の重量が基材の軸方向単位長さ当たり、 $7\mu\text{g}/\text{mm}$ 以上、 $65\mu\text{g}/\text{mm}$ 以下であることがさらに好ましい。

【0025】

また、乳酸－グリコール酸共重合体を含まない基材である比較例1に対して、乳酸グリコール酸共重合体の重量が基材の軸方向単位長さ当たり $7\mu\text{g}/\text{mm}$ である実施例2および実施例5から10、比較例4から5はいずれも血管閉塞率が小さく、良好な成績だった。特に実施例2および実施例5から10では血管閉塞率が50%以下と良好な成績であることから、乳酸－グリコール酸共重合体における乳酸とグリコール酸のモル比は乳酸が50モル%以上、85モル%以下、グリコール酸が15モル%以上、50モル%以下であることが好ましい。さらに、乳酸－グリコール酸共重合体の重量平均分子量は5,000以上、130,000以下であることが好ましい。

【産業上の利用可能性】

【0026】

以上のごとく、本発明にかかる生体留置用ステントは、生体内で非分解性の材料を含むステントであり、更に前記ステント表面の少なくとも一部に、好ましくは全表面に乳酸－グリコール酸共重合体を備えているため、従来の生体留置用ステントにおいて生じる狭窄、再狭窄の発生率を低減させることが可能である。

【図面の簡単な説明】

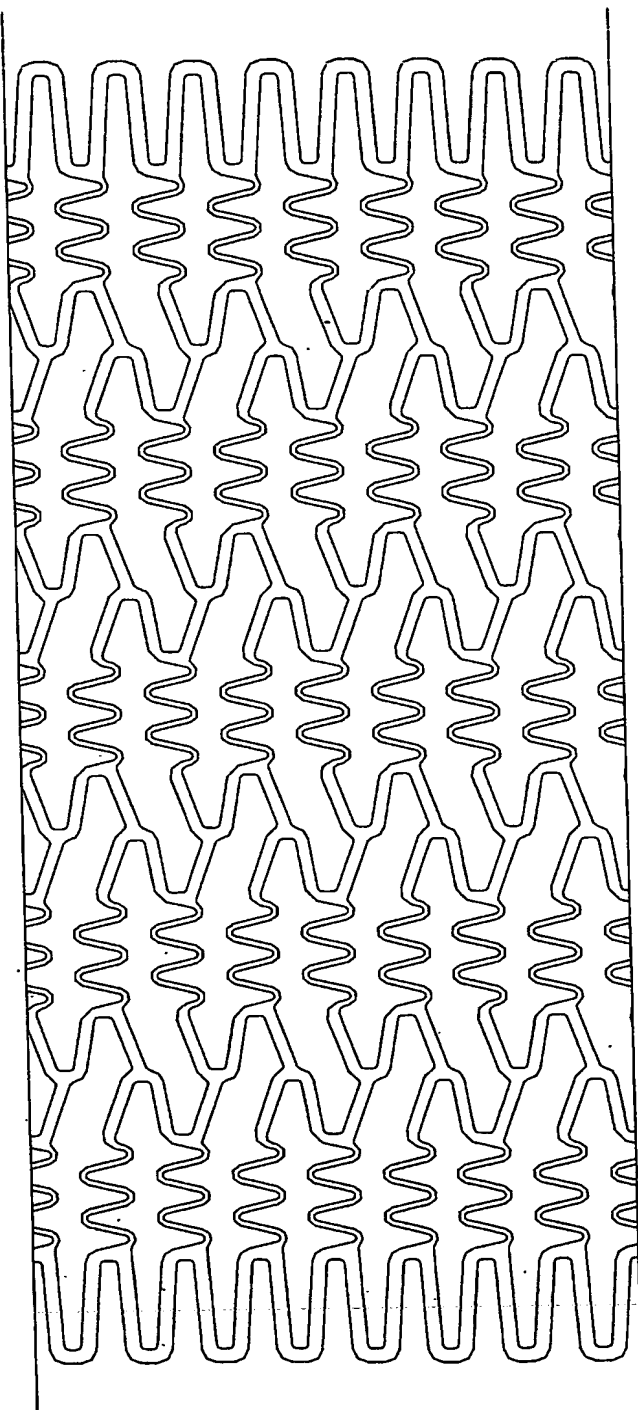
【0027】

【図1】ステントの展開図

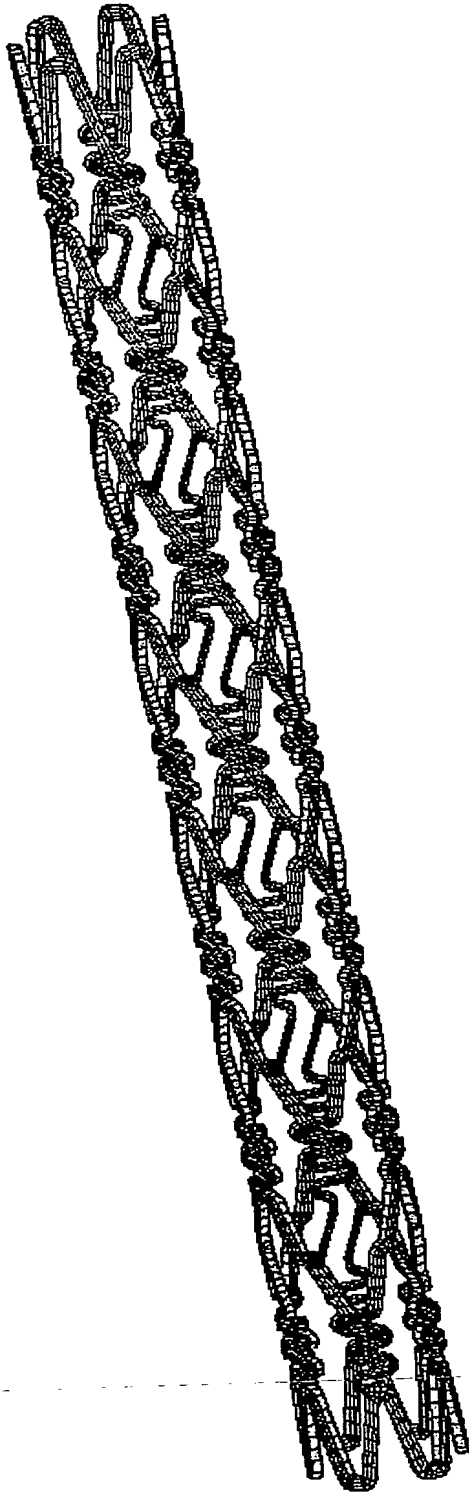
【図2】ステントの模式図

【書類名】図面

【図 1】



【図2】



## 【書類名】 要約書

## 【要約】

【課題】 血管狭窄症の治療方法として、血管内で小型バルーンを拡張させ治療する血管形成術（P T A、P T C A）が低侵襲治療法として広く行なわれている。しかし、この治療法の場合、高い確率で繰り返し狭窄（再狭窄）が生じる。この再狭窄率を低減する手法として、ステントを留置する手技が近年普及しているが、このステント留置術においても、約 20 から 30 % の頻度での再狭窄発生が報告されている。ステントを構成する材料の最適化が行われているが、それでもなお狭窄率が高い頻度で発生するのが現状である。

【解決手段】 生体内で非分解性の材料を含むステントであり、前記ステント表面の少なくとも一部に乳酸-グリコール酸共重合体を備える。

【選択図】 なし

特願 2003-287165

出願人履歴情報

識別番号

[000000941]

1. 変更年月日

1990年 8月27日

[変更理由]

新規登録

住 所

大阪府大阪市北区中之島3丁目2番4号

氏 名

鐘淵化学工業株式会社